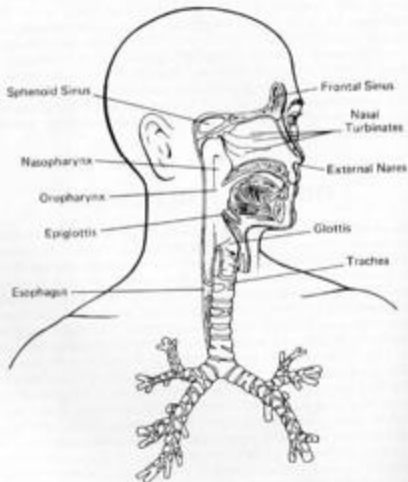


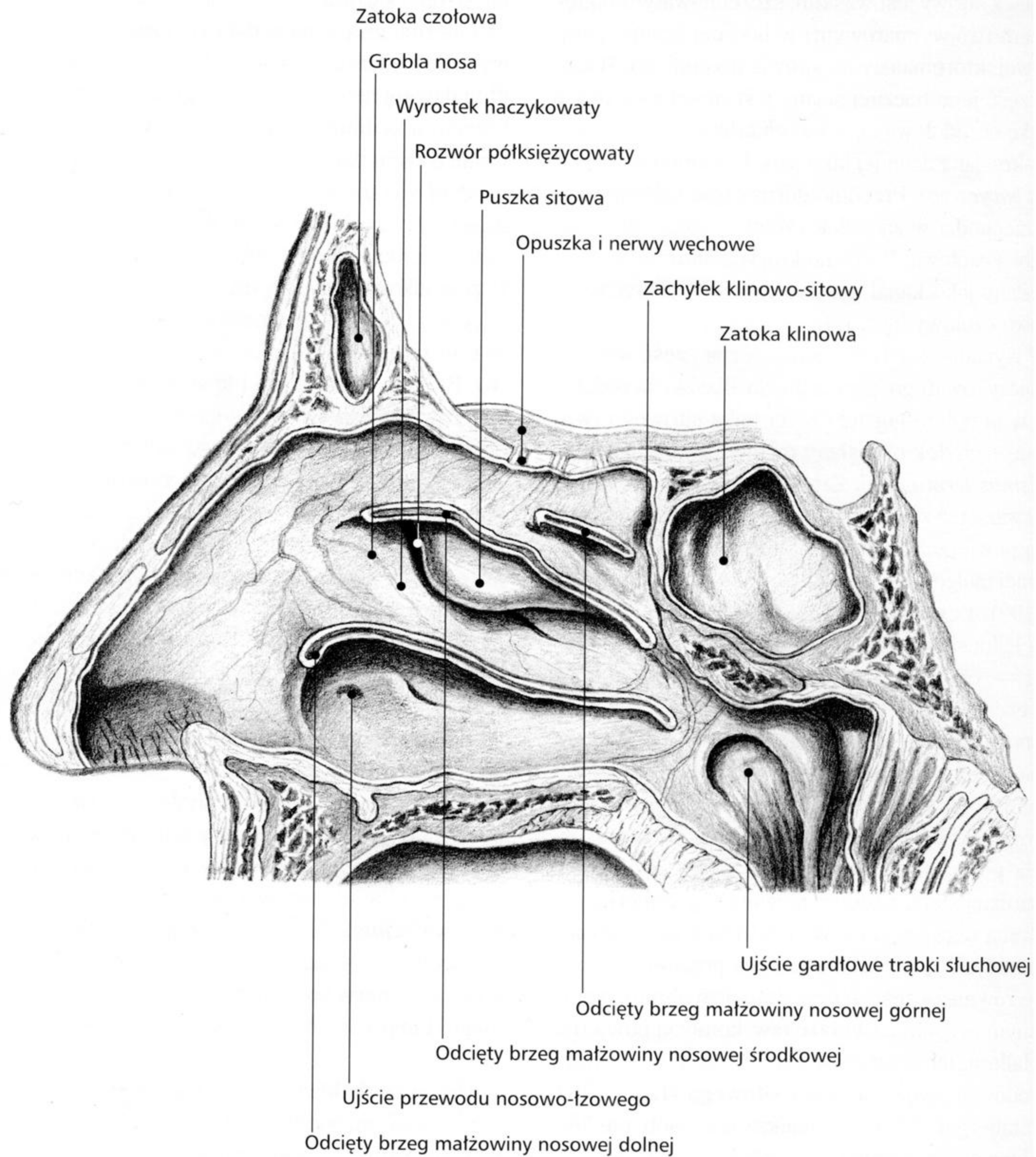
# *Patofizjologia układu oddechowego*

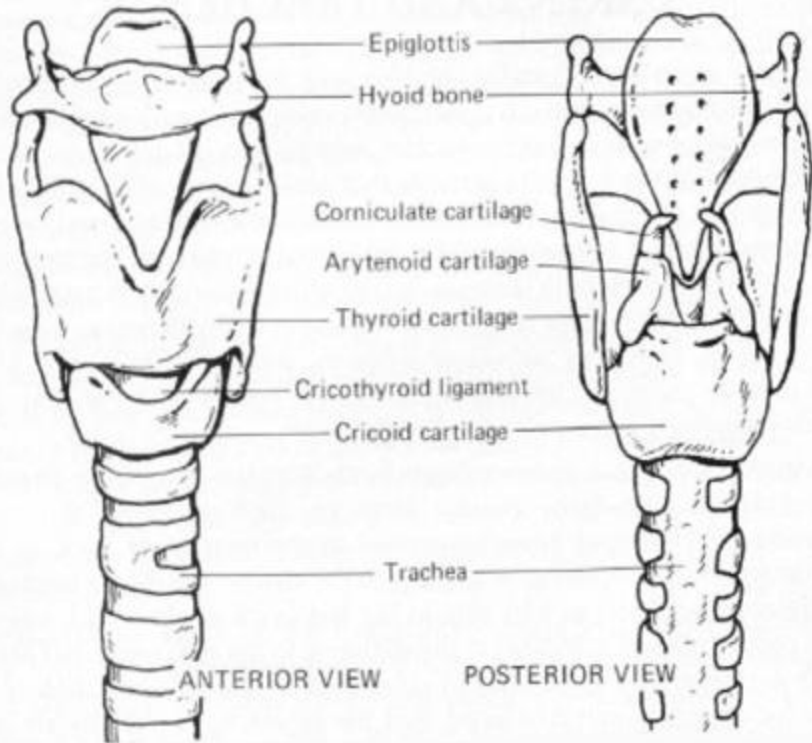
*Patofizjologia górnych dróg  
oddechowych*



## *Szkielet nosa*

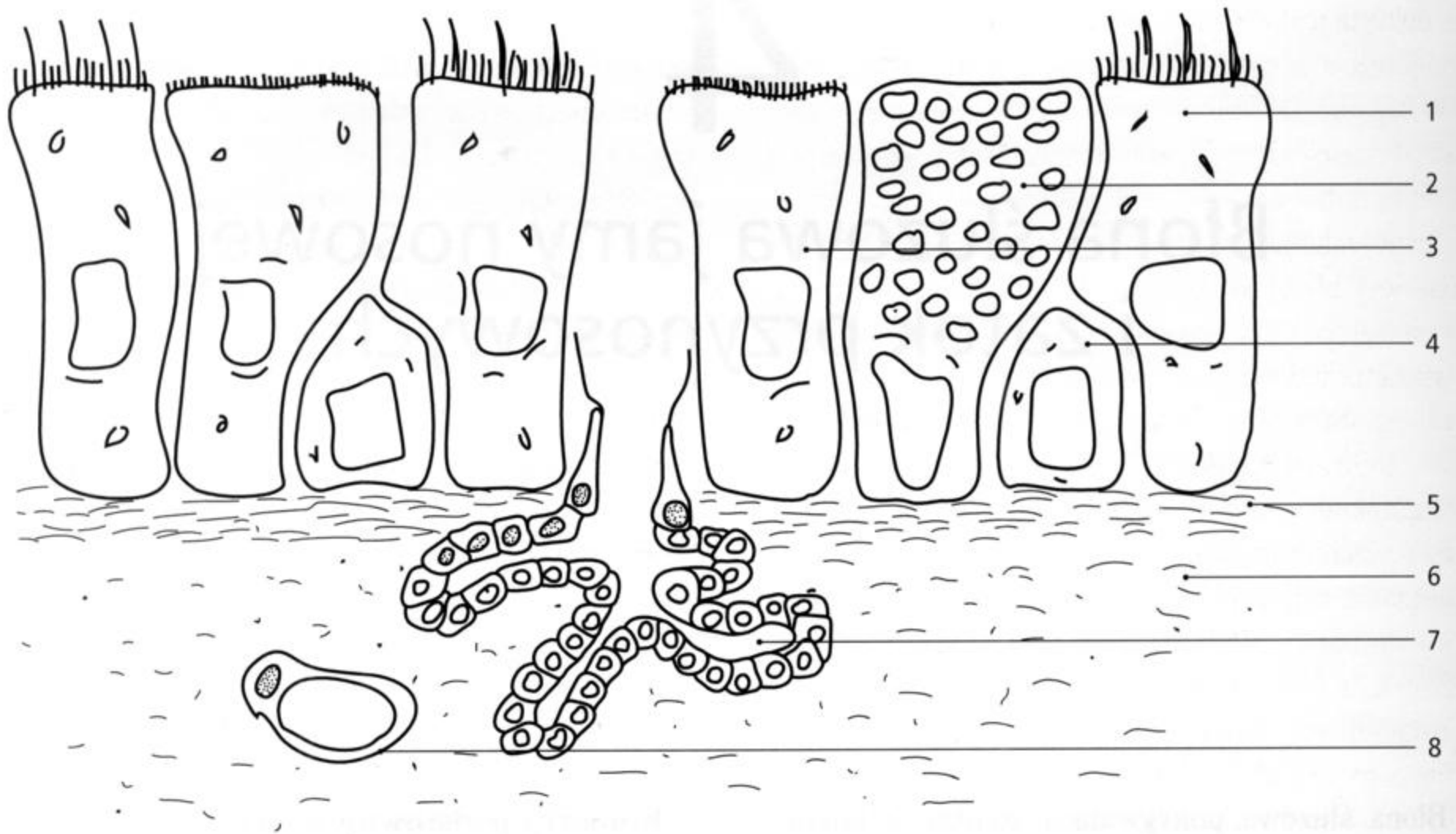
- *Struktury chrzęstne*
- *Struktury kostne*
- *Skóra*
- *Błona śluzowa*





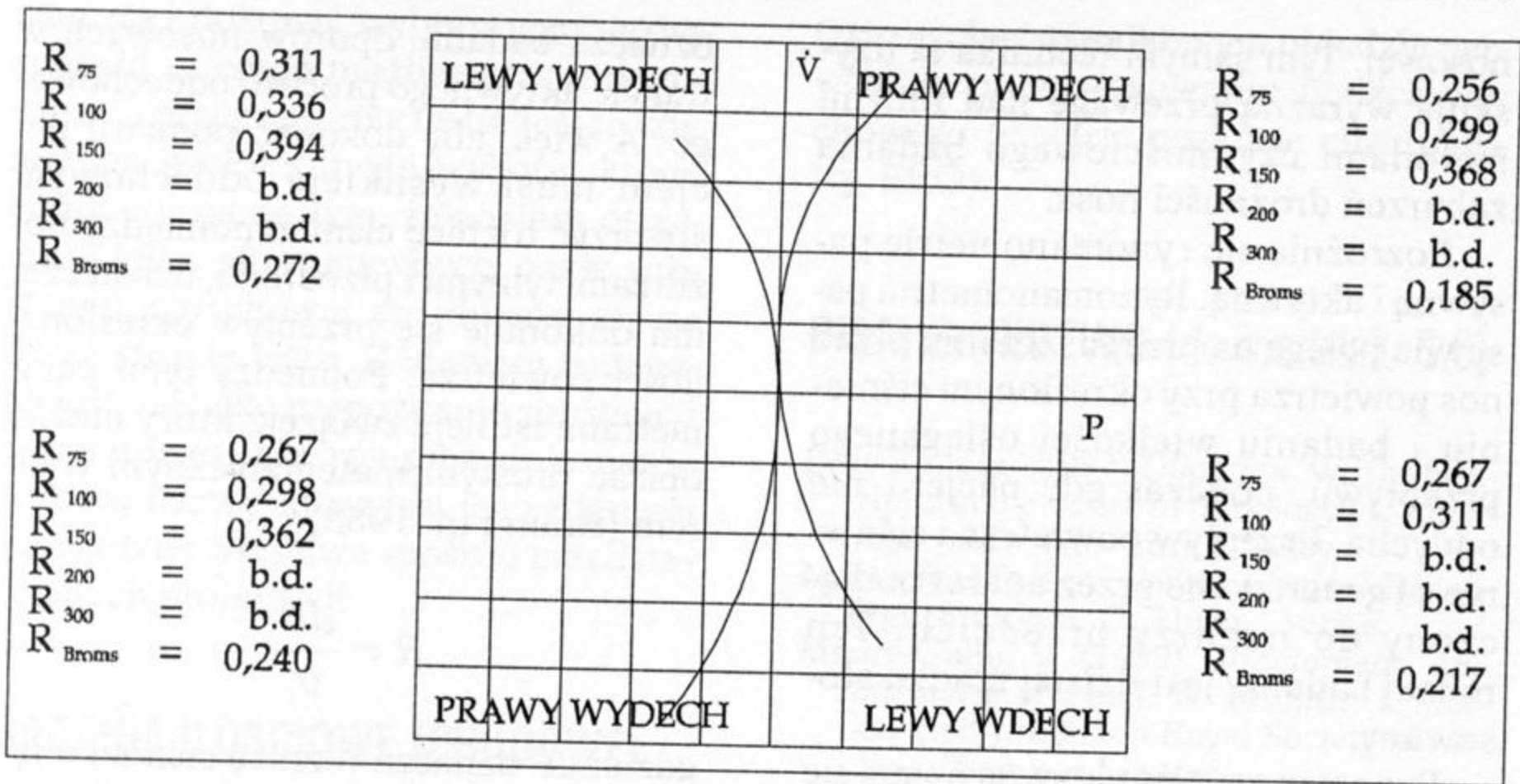
## Przedśionek nosa

- Tienka skóra pokryta nabłonkiem wielowarstwowym płaski rogowaciejącym (*stratified squamous epithelium*) z niewielką ilością włosów uznawanych za mechaniczny filtr wdechane go powietrza

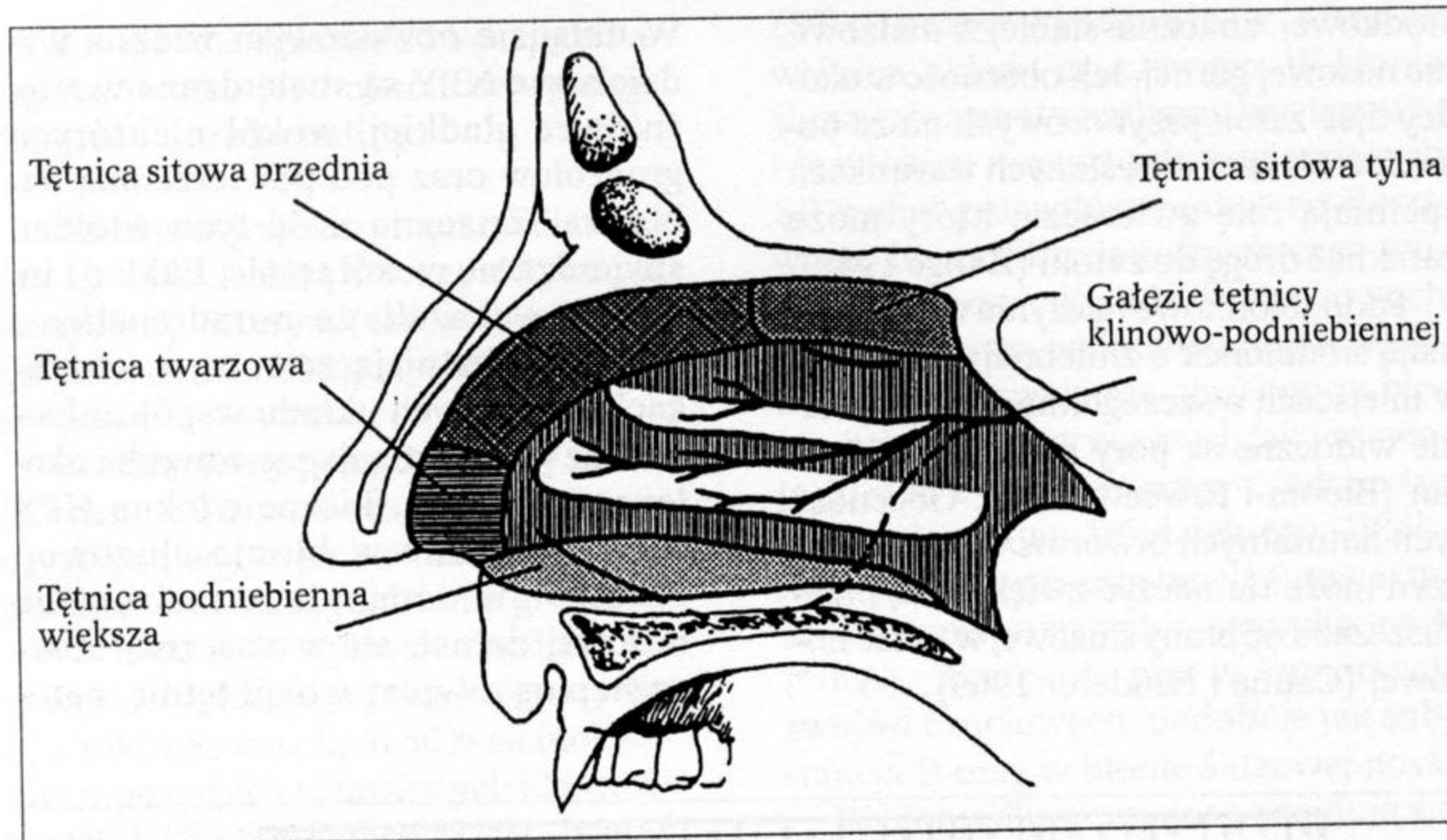


1. Komórka walcowata urzęsiona
2. Komórka kubkowa
3. Komórka walcowata nieurzęsiona
4. Komórka podstawna
5. Błona podstawna
6. Warstwa podśluzowa
7. Gruczoł śluzowy
8. Naczynie krwionośne

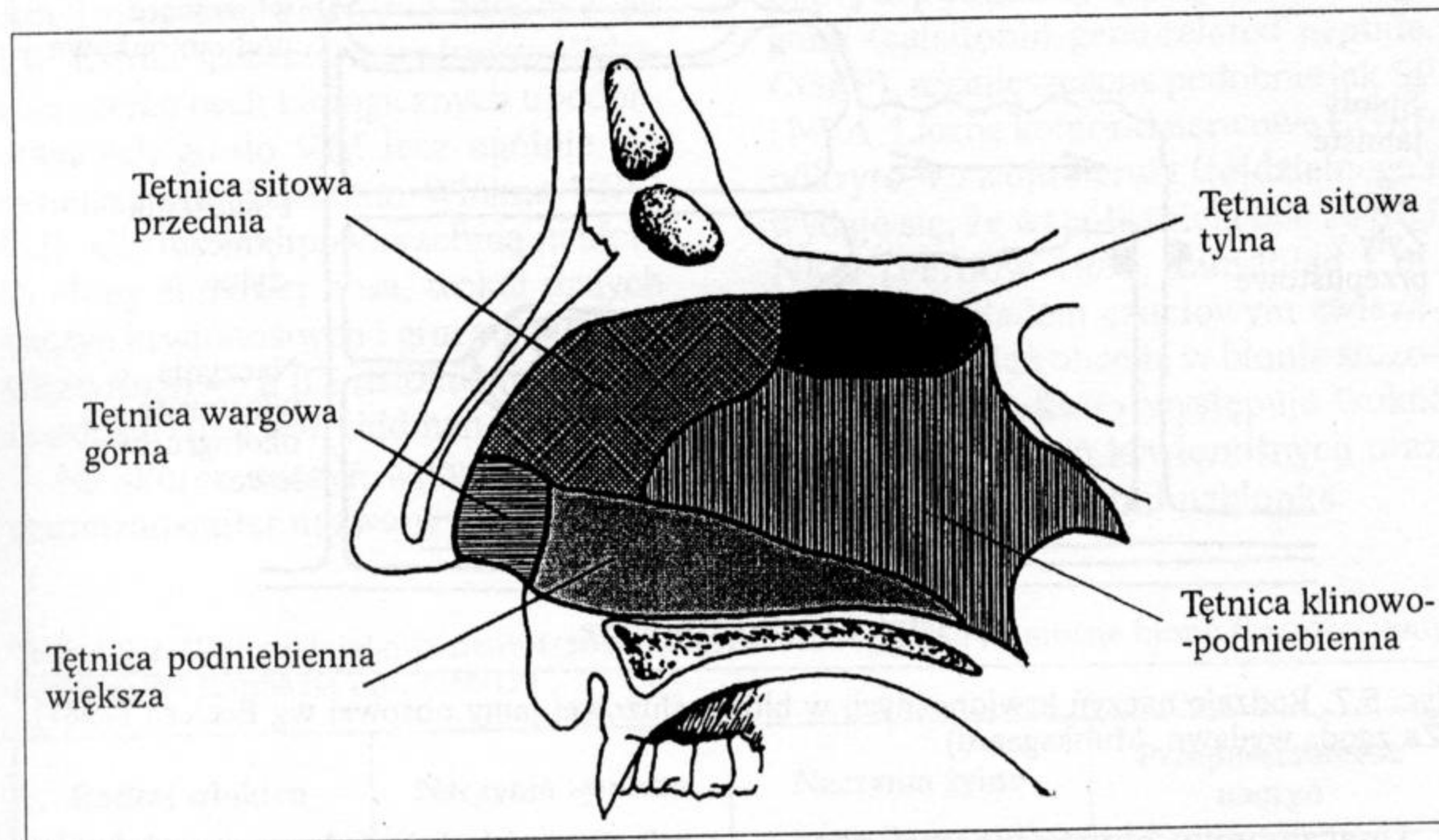




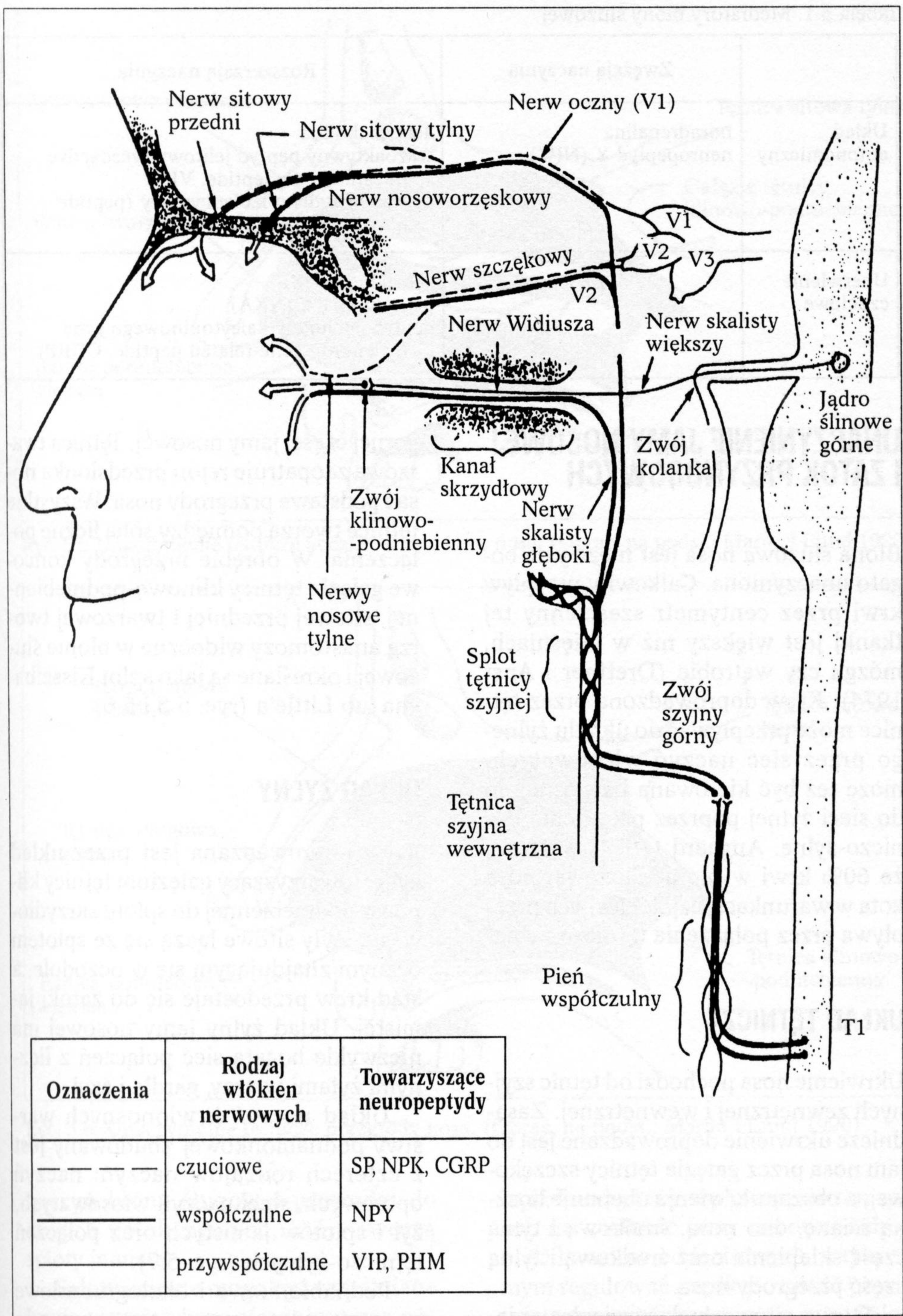
Ryc. 6.4. Wynik prawidłowego badania rynomanometrycznego



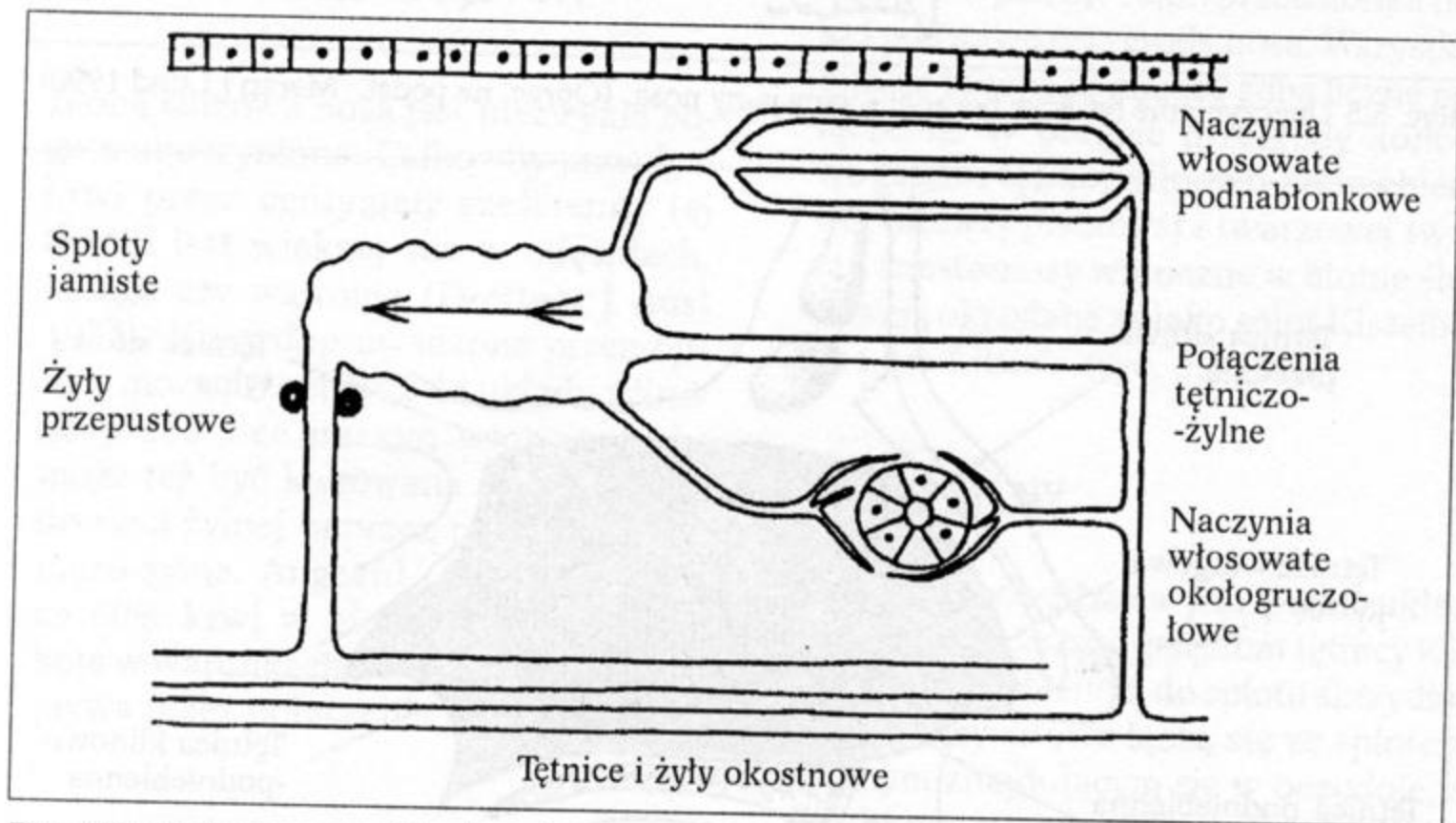
Ryc. 5.5 Unaczynienie tętnicze bocznej ściany jamy nosa. (Oprac. na podst.: Maran i Lund 1990)



Ryc. 5.6. Unaczynienie tętnicze przegrody nosa. (Oprac. na podst.: Maran i Lund 1990)



Ryc. 5.4. Unerwienie błony śluzowej jamy nosowej wg Raphaela (1991b). (Za zgodą wydawn. OceanSide Publ.)



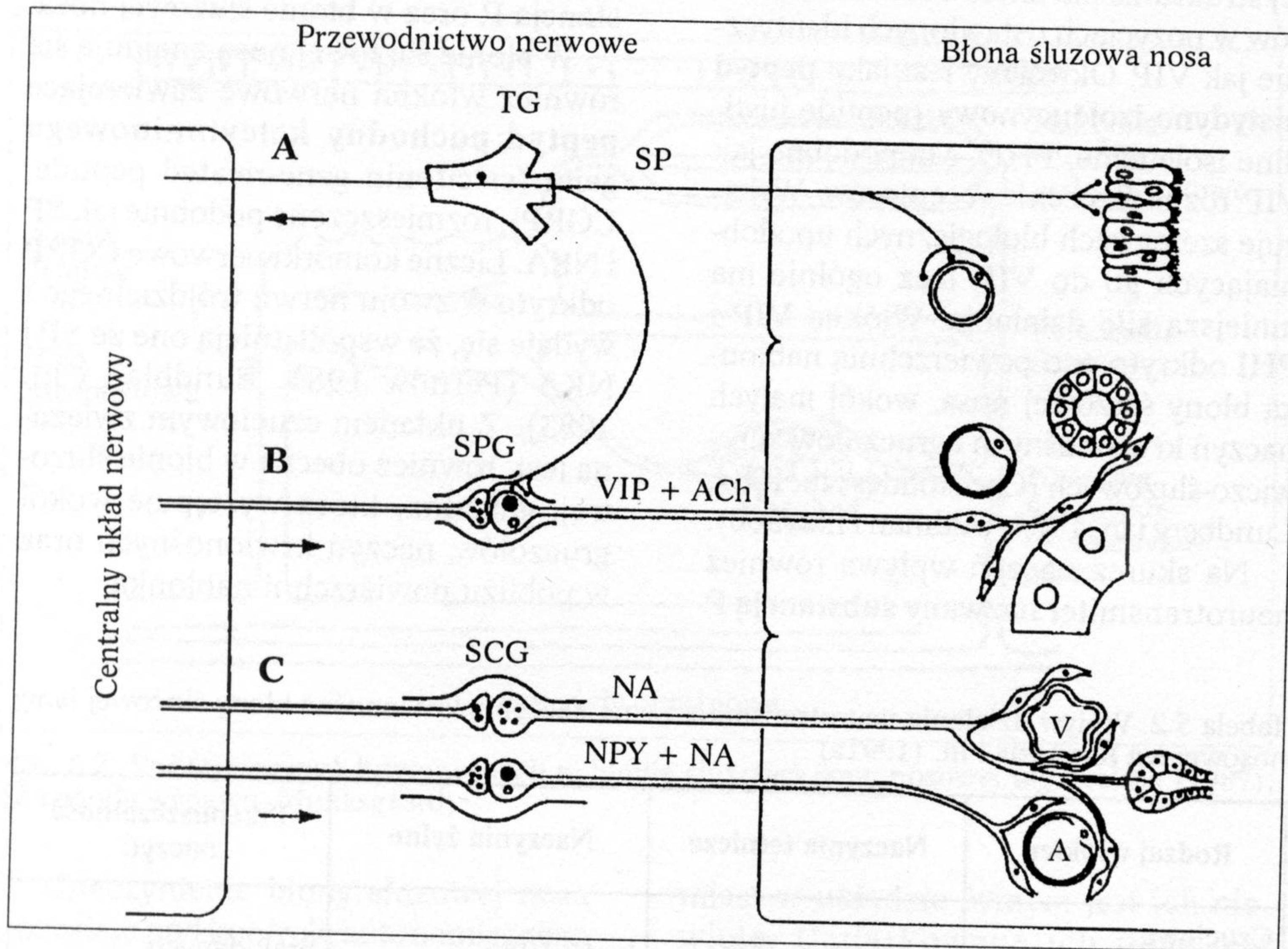
Ryc. 5.7. Rodzaje naczyń krwionośnych w błonie śluzowej jamy nosowej wg Ecclesa (1987).  
 (Za zgodą wydawn. Munksgaard)

Tabela 5.1. Mediatorzy błony śluzowej

	Zwężają naczynia	Rozszerzają naczynia
Układ autonomiczny	noradrenalina neuropeptyd Y (NPY)	acetylocholina wazoaktywny peptyd jelitowy (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) peptyd histydyno-izoleucynowy (peptide histidine isoleucine, PHI)
Unerwienie czuciowe		substancja P (SP) neurokinina A (NKA) peptyd pochodny kalcytoninowego genu (calcitonin gene-related peptide, CGRP)

Tabela 5.2. Wpływ działania neurotransmiterów na naczynia krwionośne błony śluzowej jamy nosowej wg Raphaela i in. (1991a)

Rodzaj włókien	Naczynia tętnicze	Naczynia żyłne	Przepuszczalność naczyń
Czuciowe CGRP SP NKA	rozszerza rozszerza brak efektu	brak efektu rozszerza brak efektu	brak danych wzrasta brak efektu
Przywspółczulne VIP PHM	rozszerza rozszerza	rozszerza rozszerza	brak danych brak efektu
Współczulne NPY	zwęża	brak efektu	brak efektu



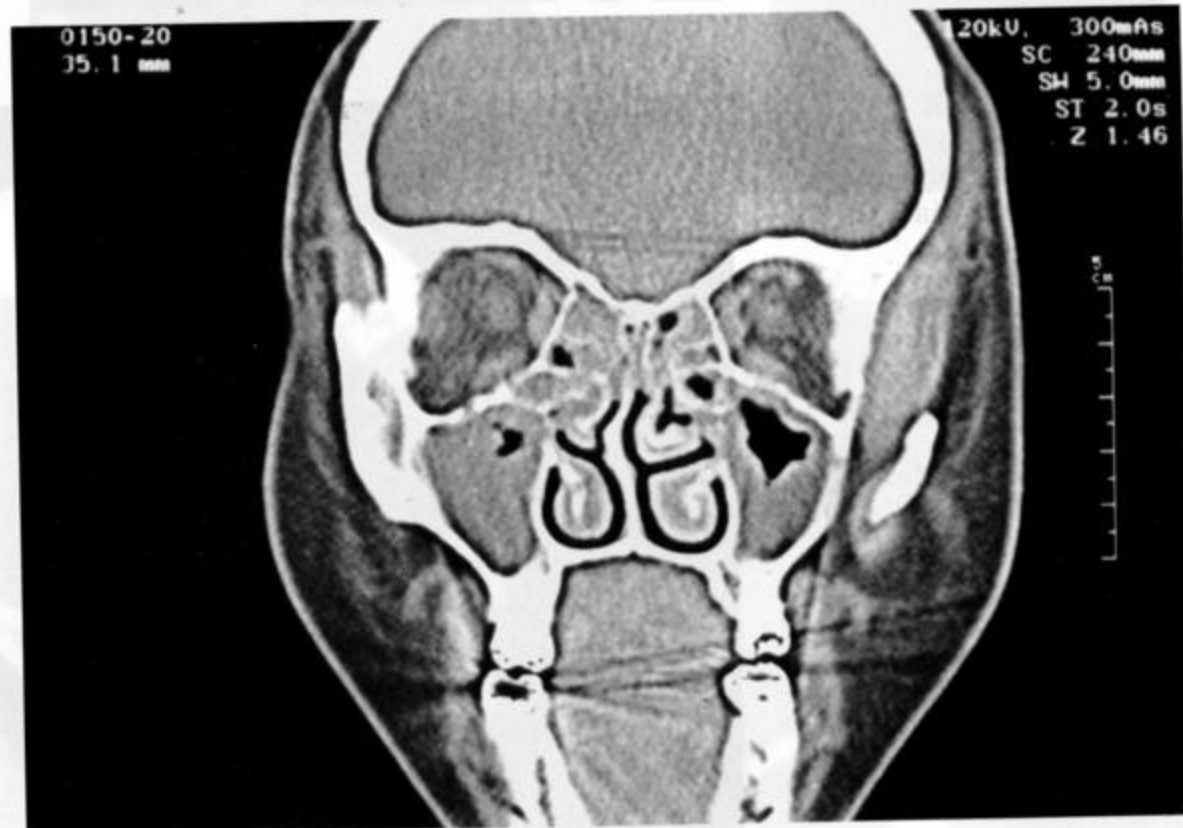
Ryc. 5.8. Unerwienie autonomiczne błony śluzowej nosa wg Uddmana (1987)  
**A.** Włókna czuciowe wychodzące ze zwoju nerwu trójdzielnego (TG) i zawierające substancję P (SP) biegną do zakończeń nerwowych zgromadzonych wokół komórek zwoju klinowo-podniebiennego (SPG), naczyń krwionośnych i nabłonka.  
**B.** Synapsy przedzwojowych włókien cholinergiczných w zwoju klinowo-podniebiennym oraz pozazwojowe włókna cholinergiczne (ACh) zawierają również VIP.  
**C.** Niektóre pozazwojowe włókna współczulne (adrenergiczne) unerwiające tętnice (A) również prowadzą włókna neuropeptydu Y (NPY). Zatoki żyłne (V) mają zasadniczo unerwienie adrenergiczne (NA). SCG – superior sympathetic ganglion (zwój współczulny górny). (Za zgodą wydawn. Munksgaard)

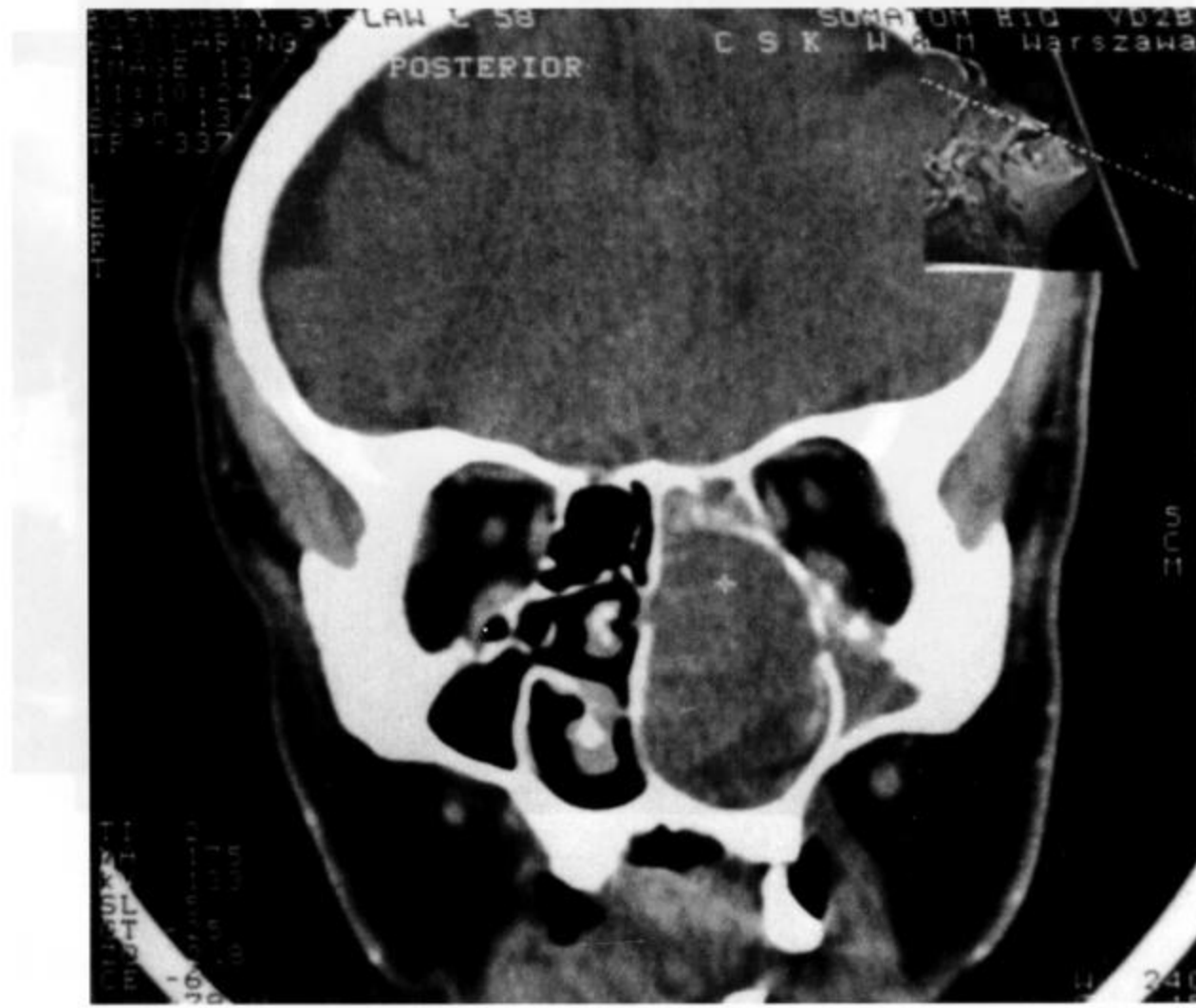
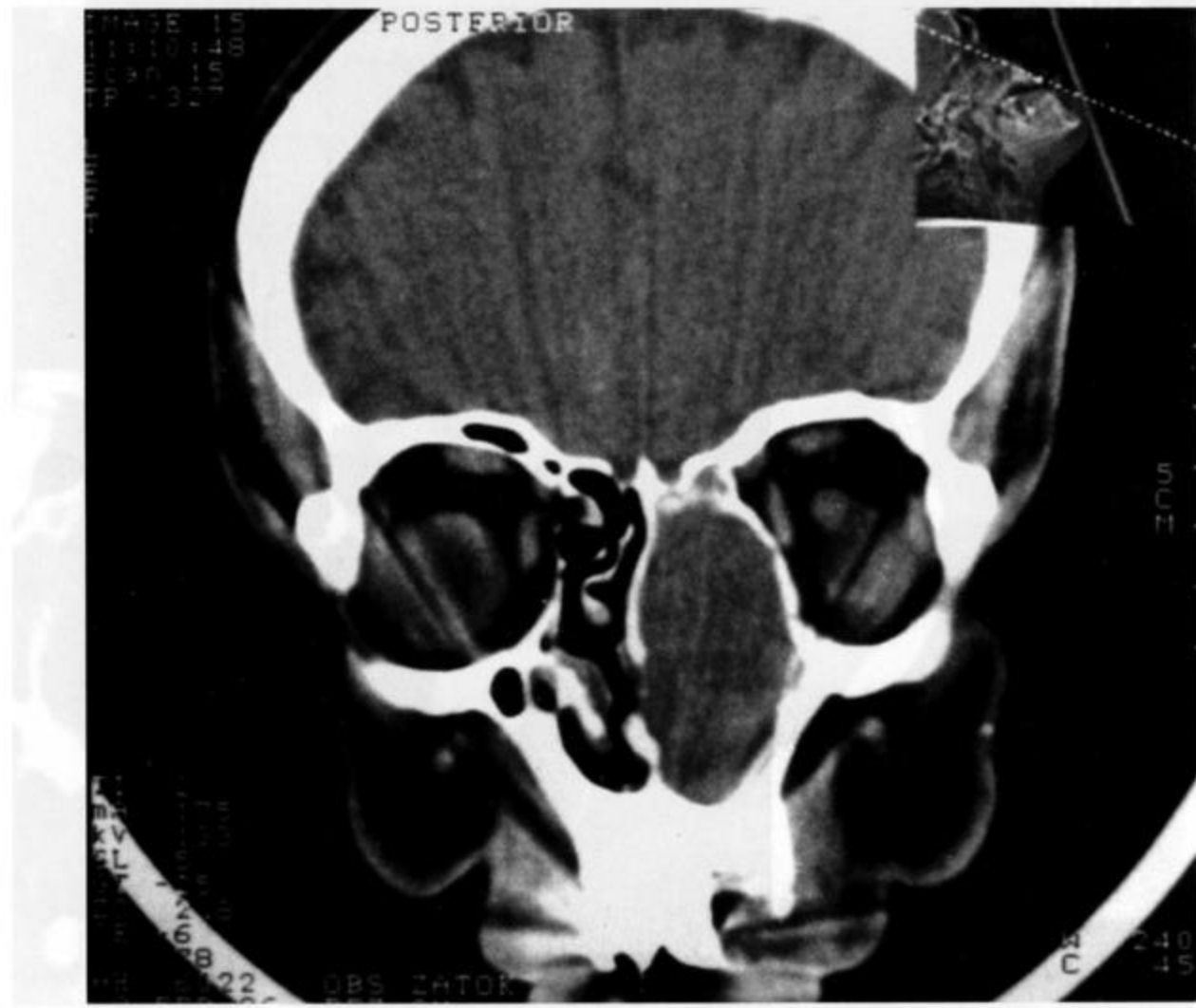
## *Funkcje jamy nosowej*

- *Przepływ powietrza*
- *Ogrzewanie powietrza*
- *Nawilżanie powietrza*
- *Oczyszczanie powietrza*
- *Węch*
- *Odruchy nosowe*



*Funkcje zatok przynosowych*





## Transport Śluzowo-rzeskowy w obrębie GDO

- Rzeski zbudowane z 9 par mikrotubul obwodowych i jednej pośrodkowej centralnie połączonych trzema typami wiązań (wiązania neksynowe, dyneinowe, szprychowe) (mikrofilamenty nie kurczą się)
- Dyneina o właściwości ATP-azy zależnej od wapnia i magnezu

### Aktywność rzeskowa zależy od:

---

- Lepkości śluzu (zależna od stężenia sekrecyjnych IgA)
- Elastyczności (mucyna-glikoproteiny o dużej zawartości kwasu siarowego)

## Transport Śluzowo-rzeskowy w obrębie GDO

- Kierunek dogłówny transportu
- Nie odbywa się na bocznej ścianie jamy nosa (jedynie w rejonie ku przodowi od małżowiny nosowej dolnej i pośluweczkowym)
- Równoległe szlaki z jamy nosa do nosogardła powyżej lub poniżej trąbki słuchowej, częściowo na podniebieniu miękkim
- Zprzegrody śluz przemieszcza się na strop nosogardła i podniebienie miękkie

## Fizykochemiczne czynniki modyfikujące funkcję aparatu rzęskowego

- temperatura
- wilgotność
- pH
- roztwory hipo- i hipertoniczne
- aneksja
- zanieczyszczenia przemysłowe
- promieniowanie jonizujące i ultravioletowe
- dym tytoniowy
- alkohole

## *biologiczne czynniki modusujące funkcję aparatu rzęskowego*

- *Infekcje wirusowe*
- *Infekcje bakteryjne*
- *Alergie*
- *Starzenie się*
- *Naczynioruchowy i polekowy nieżyt nosa*
- *Zaburzenia hormonalne*
- *Urazy*
- *Deficyty immunologiczne*
- *Nieprawidłowa budowa anatomiczna*

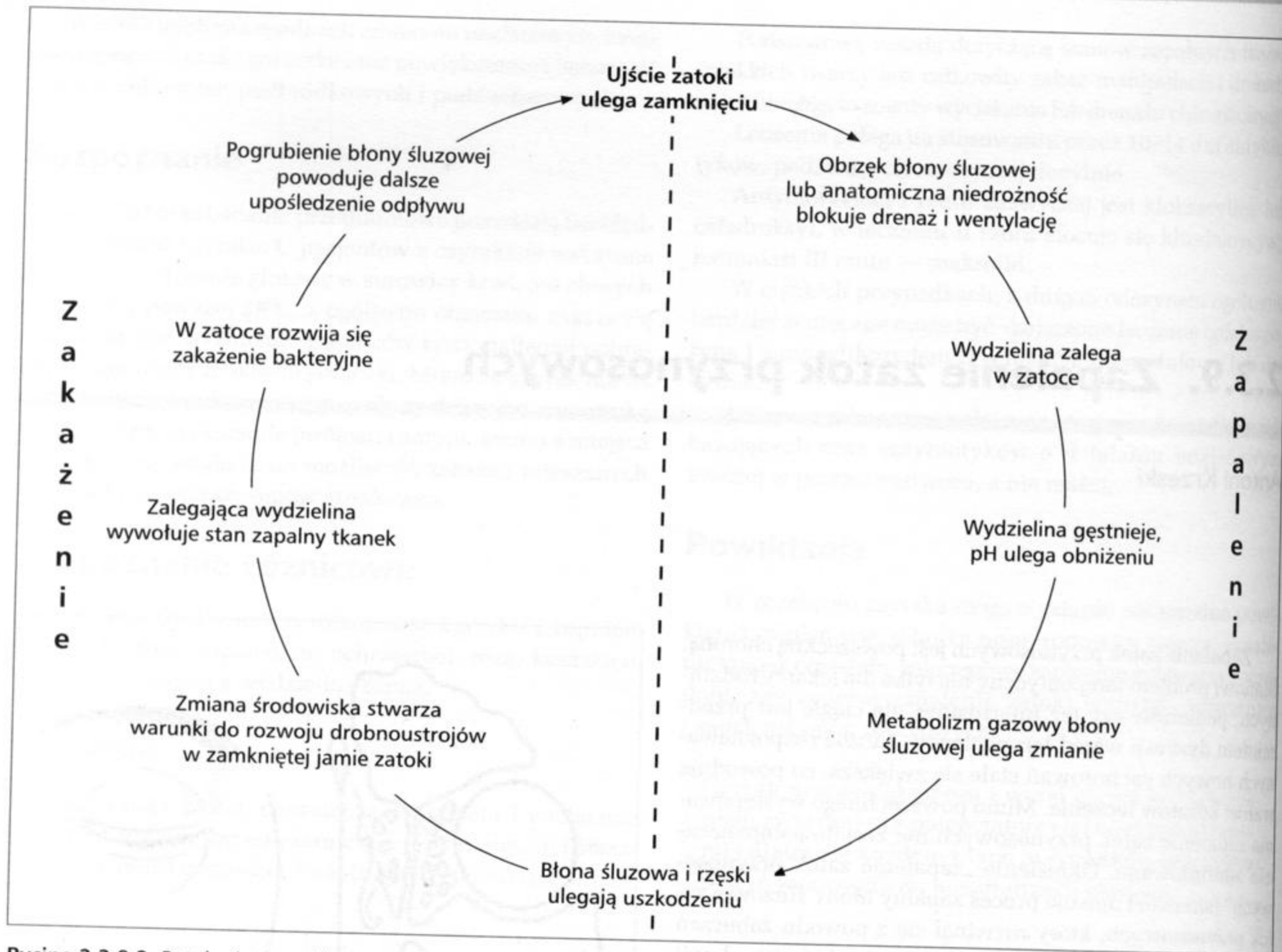
## Substancje pobudzające transport Śuzow- rzęskowy

- *PGK<sub>1, 2, 3</sub>*
- *ATP*
- *$\beta$ -sympatykomimetyki*
- *Acetylocholina*
- *Piskarpina*
- *Karbachol*
- *Gficeroł guajakosowy*
- *Łdek potasu*
- *Aminofilina*
- *Teofilina*



## *Substancje hamujące transport śluzowo-rzęskowy*

- *α-sympatykomimetyki*
- *atropina*
- *alkohole etylowe*
- *chlorkoform*
- *eter i flusolan*
- *barbiturany*
- *koфеina*
- *morfina*
- *Środki miejscowo znieczulające*
- *glikokortykosteroidy*
- *stabilizatory ślęków (np. tiomersal)*



Rycina 2.3.9.3. Patologiczne cykle procesów prowadzących do rozwoju zapalenia zatok przynosowych (wg Kennedy'ego)

**Tabela 1. Klasyfikacja zapaleń zatok przynosowych (Lanza, Kennedy 1997; Benninger i in. 2003)**

Postać	Czas trwania	Rozpoznanie bardzo prawdopodobne	Różnicowanie	Uwagi
OSTRE ZZP	do 4 tygodni	≥2 objawów głównych, 1 objaw główny i 2 dodatkowe lub wydzielina ropna w jamach nosa w rynoskopii przedniej	1 objaw główny lub ≥2 objawy dodatkowe	gorączka lub ból twarzy jako pojedynczy objaw nie przemawiają za rozpoznaniem ostrego ZZP
PODOSTRE ZZP	4-12 tygodni	jak w przewlekłym ZZP	jak w przewlekłym ZZP	całkowite ustąpienie dolegliwości po skutecznym leczeniu zachowawczym
PRZEWLEKŁE ZZP	≥12 tygodni	≥2 objawów głównych, 1 objaw główny i 2 dodatkowe lub wydzielina ropna w jamach nosa w rynoskopii przedniej	1 objaw główny lub ≥2 objawy dodatkowe	ból twarzy jako pojedynczy objaw nie przemawia za rozpoznaniem przewlekłego ZZP
NAWRACAJĄCE OSTRE ZZP	≥4 epizody w ciągu roku, każdy trwający ≥7-10 dni, brak objawów przewlekłego ZZP	jak w ostrym ZZP		
ZAOSTRZENIE PRZEWLEKŁEGO ZZP	nagłe pogorszenie stanu przewlekłego, powrót do stanu wyjściowego po leczeniu zachowawczym			

Tabela 2. Uzgodnione definicje ZZP z wytycznymi do prowadzenia badań klinicznych (Meltzer i in. 2004)

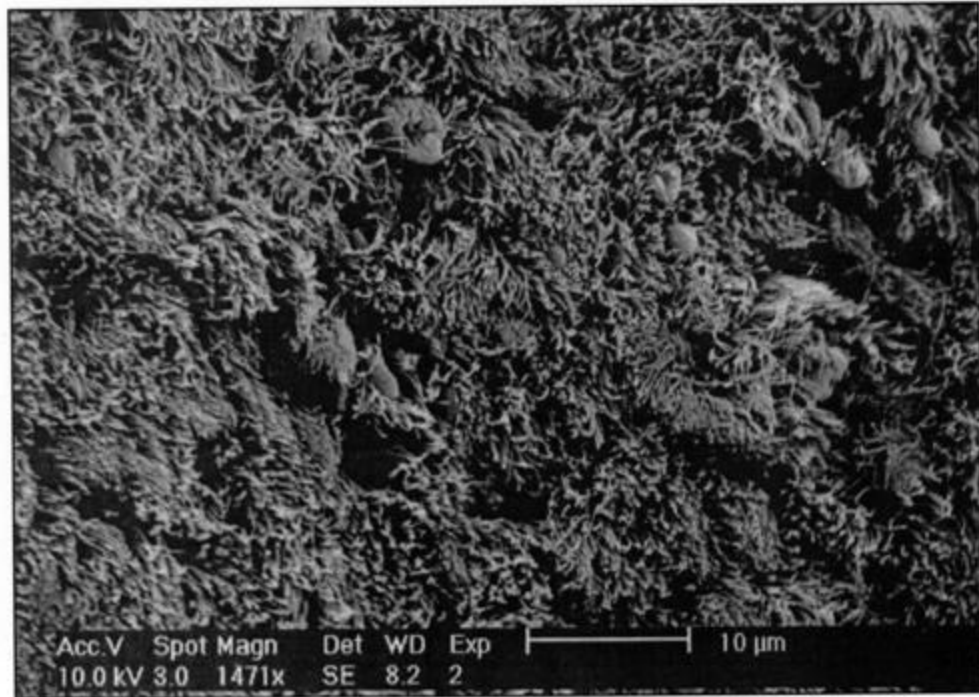
ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH (ZZP)				
	Ostre (prawdopodobnie bakteryjne) ZZP	Przewlekłe ZZP bez polipów nosa	Przewlekłe ZZP z polipami nosa	Grzybicze, alergiczne ZZP
Charakter objawów klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>● objawy utrzymujące się od 10 do 28 dni</li> <li>● ciężka postać choroby (obecność wydzieliny ropnej przez 3-4 dni oraz wysoka gorączka)</li> <li>● pogorszenie stanu chorego (objawy, które pierwotnie ustępowały, nasiliły się w ciągu pierwszych 10 dni)</li> </ul>	objawy przez $\geq 12$ tygodni	objawy przez $\geq 12$ tygodni	objawy przez $\geq 12$ tygodni
Objawy niezbędne do rozpoznania	wymagane: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa lub</li> <li>● ból/ucisk/uczucie pełności w obrębie twarzy</li> </ul>	wymagane $\geq 2$ z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● ból/ucisk/uczucie pełności w obrębie twarzy</li> </ul>	wymagane $\geq 2$ z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● zaburzenia węchu</li> </ul>	wymagane $\geq 1$ z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● zaburzenia węchu</li> <li>● ból/ucisk/uczucie pełności w obrębie twarzy</li> </ul>
Dokumentacja obiektywna	wymagane jedno z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● stwierdzenie ropnej wydzieliny w jamach nosa:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– poza przedsionkiem nosa - w rynoskopii przedniej lub badaniu endoskopowym</li> <li>– spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła</li> </ul> </li> <li>● cechy ostrego ZZP w badaniu radiologicznym</li> </ul>	wymagane oba: <ul style="list-style-type: none"> <li>● badanie endoskopowe w celu wykluczenia obecności polipów w przewodzie nosowym środkowym i stwierdzenia cech stanu zapalnego w tej okolicy</li> <li>● TK cechy ZZP</li> </ul>	wymagane oba: <ul style="list-style-type: none"> <li>● badanie endoskopowe w celu potwierdzenia obecności polipów w przewodzie nosowym środkowym</li> <li>● TK - potwierdzenie obustronnie występujących zmian polipowatych błony śluzowej nosa</li> </ul>	wymagane: <ul style="list-style-type: none"> <li>● badanie endoskopowe w celu stwierdzenia alergicznego śluzu i cech stanu zapalnego</li> <li>● TK lub MR - cechy ZZP</li> <li>● IgE grzybiczo-swoiste (testy skórne lub badania krwi)</li> <li>● brak cech naciekania tkanek przez grzybnię w badaniu histologicznym</li> </ul> inne (nie wymagane) metody badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>● hodowle grzybów</li> <li>● całkowite miano IgE</li> <li>● więcej niż jedno badanie obrazowe (TK i MR)</li> </ul>

**Tabela 1. Klasyfikacja zapaleń zatok przynosowych na podstawie rodzaju komórek dominujących w nacieku zapalnym (opracowano na podstawie Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004)**

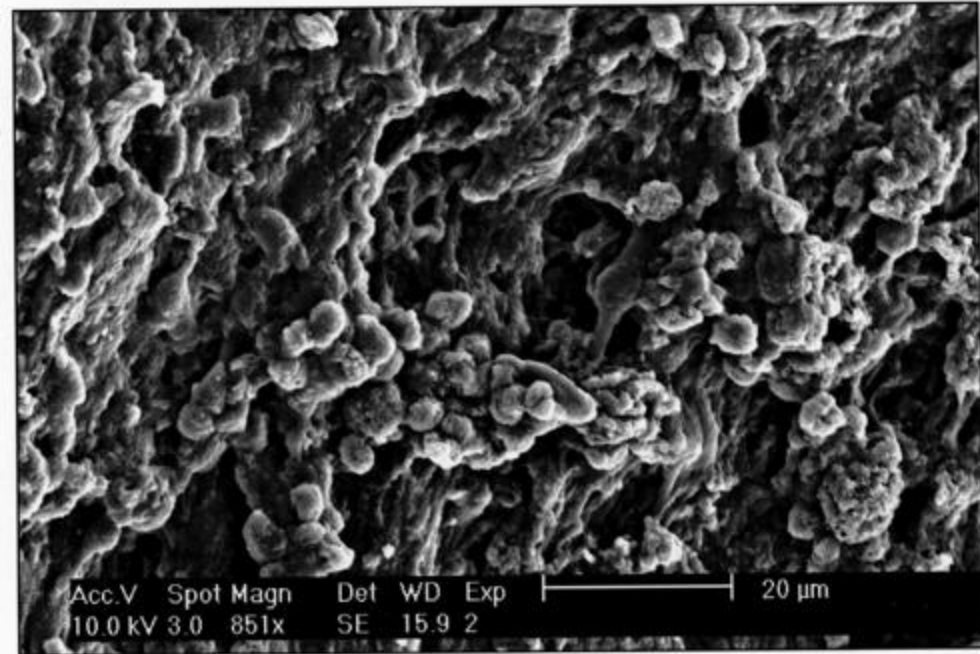
<b>ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH (ZZP)</b>		
<b>Eozynofilowe</b>	<b>Neutrofilowe</b>	<b>Inne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych</li> <li>● eozynofilowe grzybicze zapalenie zatok przynosowych bez IgE-zależnej nadwrażliwości na antygeny grzyba</li> <li>● eozynofilowe PZZP z polipami nosa bez obecności strzępek grzyba</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, współwystępujące z nietolerancją NLPZ</li> <li>● ziarniniak eozynofilowy</li> <li>● alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych</li> <li>● NARES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ostre, bakteryjne zapalenie zatok przynosowych</li> <li>● bakteryjne zaostrzenie PZZP</li> <li>● zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego</li> <li>● zaburzenia odporności</li> <li>● mukowiscydoza</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych zębopochodne</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych w wyniku zalegania ciała obcego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ostre, wirusowe zapalenie zatok przynosowych</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych z przerostem gruczołów śluzowych</li> <li>● hormonalne nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych</li> <li>● zaburzenia odruchów czuciowo-autonomicznych w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych</li> <li>● zanikowe i uszkodzeniowe nieżyty nosa przebiegające z metaplastją płaskonabłonkową</li> <li>● odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosowej</li> </ul>

## Biofilm bakteryjny

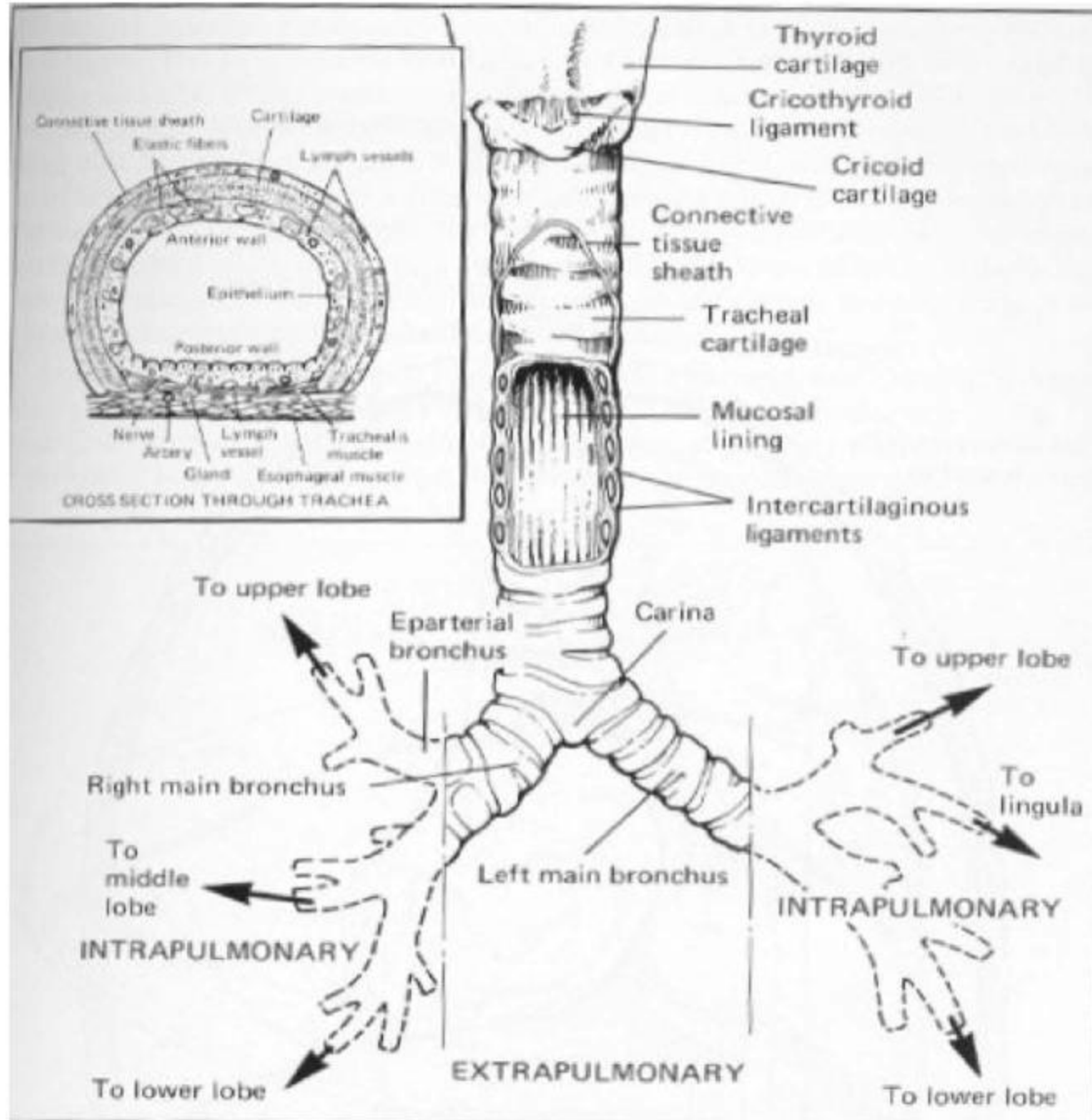
- Zorganizowane skupiska bakterii przytwierdzone do powierzchni wewnętrznych organizmów żywych: błon śluzowych, śródbłonna naczyń krwionośnych i limfatycznych, aparatury i sprzętu medycznego pozostającego w kontakcie z ciałem ludzkim
- Gdy bakterie dużo pojawia się odczucie kworum - co powoduje międzybakteryjną grupową wymianę informacji i następczą ekspresję białek co odczuje powstaniem biofilmu trójwymiarowej zorganizowanej wielokomórkowej struktury z uformowaniem wież, warstw i kanałów wodnych



Ryc. 1. Błona śluzowa o prawidłowym wyglądzie pobrana z wnętrza zatoki szczękowej królika podczas zabiegu symulowanej chirurgii (ang. *sham surgery*).



Ryc. 2. Biofilm stworzony przez *Pseudomonas* w zatoce szczękowej królika 20 dni po zakażeniu. Widoczne formacje wież, agregaty przestrzenne, struktura biofilmu.





## Tabela 2. Czynniki mogące wyzwać lub zaostrzać astmę

Alergeny wziewne, np. roztocza w kurzu, alergen karaluchów, pyłki roślin, pleśnie, cząstki zwierzęce

Wdychanie środków podrażniających (np. zanieczyszczenia przemysłowe, dym papierosowy, silne zapachy)

Wirusowe zakażenia dróg oddechowych

Ćwiczenia fizyczne

Zimne powietrze

Leki (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, beta-adrenolityki)

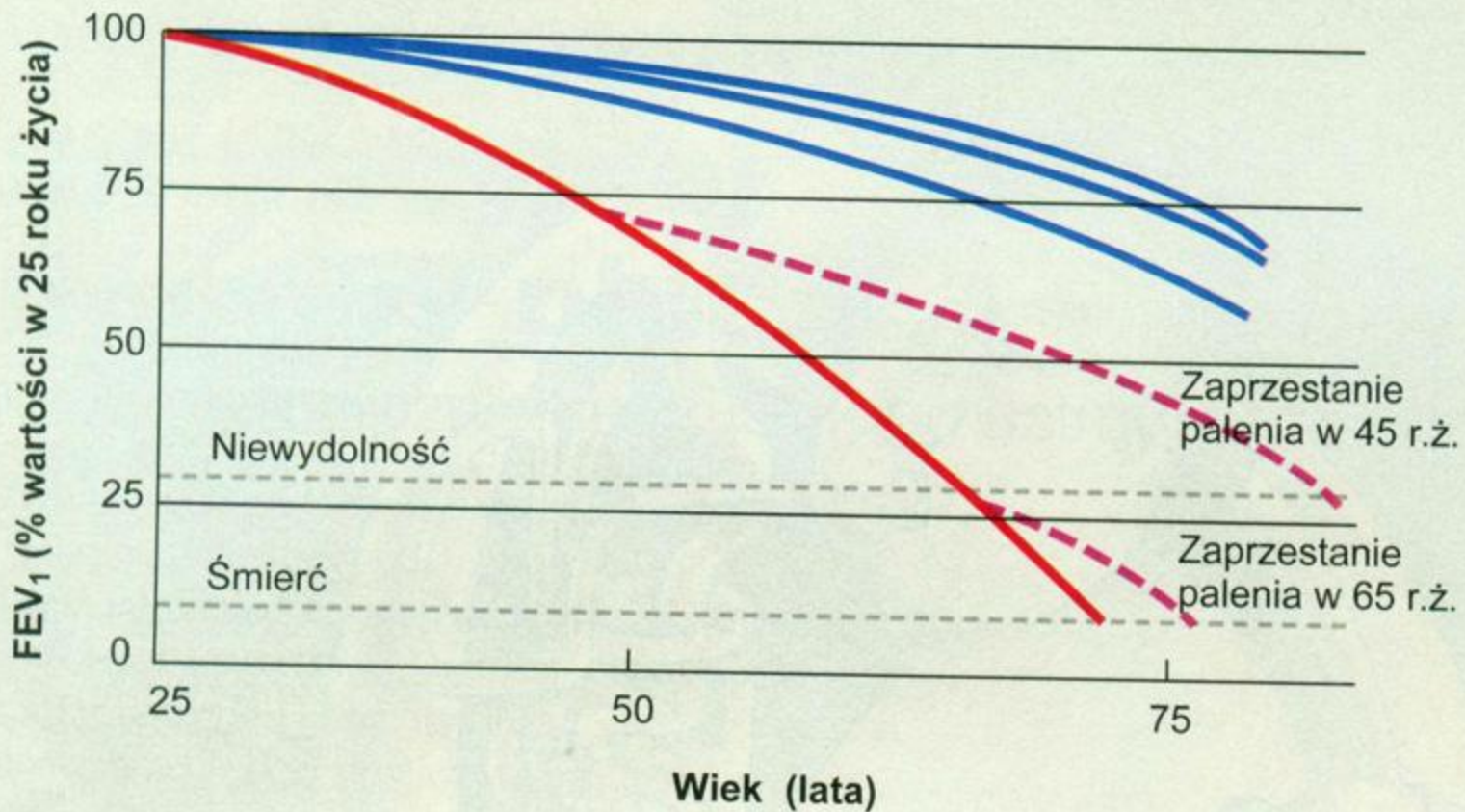
Dodatki do żywności (np. siarczyny, glutaminian sodowy)

Refluks żołądkowo-przełykowy

Zapalenie zatok

Czynniki hormonalne (np. zmiany przedmiesiączkowe, nadczynność tarczycy)

Stres psychiczny



**Ryc. 1.** Ryzyko choroby płuc u palących mężczyzn. FEV<sub>1</sub> – maksymalna objętość wydechu pierwszosekundowa

Zaadaptowane, za pozwoleniem, z Fletcher i Peto.<sup>12</sup>

- niepalący lub niepodatni na skutki palenia
- palący regularnie i podatni na skutki palenia

**Tabela 1. Cechy charakterystyczne dwóch głównych postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**

<b>Cecha charakterystyczna</b>	<b>Zmiany rozedmowe („pink puffer”)</b>	<b>Zapalenie oskrzeli („blue bloater”)</b>
Wytwarzanie śluzu	Niewielkie	Dużego stopnia
Duszność	Względnie wcześnie	Względnie późno
Przednio-tylny wymiar klatki piersiowej	Powiększony („beczkowata” klatka piersiowa)	Prawidłowy
Zmiany radiologiczne w płucach	Rozdęcie	Nadmierny rysunek płuc
Badania czynności płuc		
FEV <sub>1</sub> /FVC	Znacznie zmniejszony	Znacznie zmniejszony
TLC, RV	Znacznie zwiększona	Średnio zwiększona
DL <sub>CO</sub>	Zmniejszona	Prawidłowa
Utlenowanie krwi tętniczej		
P <sub>aCO<sub>2</sub></sub>	Prawidłowe	Zwiększone
P <sub>aO<sub>2</sub></sub>	Prawidłowe	Zmniejszone
Hematokryt	Prawidłowy	Może być zwiększony
Serce płucne	Rzadko	Często

DL<sub>CO</sub> – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla; FEV<sub>1</sub> – maksymalna objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – maksymalna pojemność życiowa; RV – objętość zalegająca; TLC – całkowita pojemność płuc.

### Tabela 3. Przyczyny wystąpienia świszczącego oddechu

Astma

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Zaburzenie czynności krtani  
(np. obrzęk, porażenie)

Obturacja dużych oskrzeli (np. ciało obce, guzy, zwężenia)

Obrzęk płuc („astma sercowa”)

Zatorowość płucna

Zespól rakowiaka

Naciek z granulocytów kwasochłonnych w płucach

Zapalenie oskrzelików (u dzieci)

## Sarkoidoza

- Najczęstsza ze śródmiąższowych chorób płuc
- Częstość występowania Europa 9-64/100 000
- Etiologia nieznana (przypuszcza się, że przyczyną może być przewlekła stymulacja antygenowa)
- Wstępne stadium alveolitis z obecnością limfocytów T (głównie CD<sub>4</sub><sup>+</sup> typu Th1 (INF- $\gamma$ , IL-2, limfotoksyny)
- CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> > 10, markery pobudzenia HLA DR, VLA1, receptor dla IL-2) oraz makrofagów

## Sarkoidoza

- Wzmoczona produkcja  $IL-12$  przez makrofagi płucne ----> stymulacja produkcji  $IFN-\gamma$  ----> tworzenie ziarniniaków
- Makrofagi produkują  $IL-1$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$ ,  $MIP-1$  (macrophage inflammatory protein-1), fibronektynę, lizozym, ACE (angiotensine converting enzyme)
- Niesero waciejące ziarniniaki w różnych narządach najczęściej w węzłach chłonnych, płucach (pęcherzyki, oskrzela, naczynia)

## Ziarniniak

- Różny etap rozwoju (od bogato komórkowego do ubogo komórkowego) włókniejące i szkliwiejące
- W części centralnej gęsto upakowane komórki nabłonkowe, makrofagi, komórki o szarym iel, limfocyty  $CD_4+$
- W części obwodowej monocyty, fibroblasty, limfocyty  $CD_4+$  i  $CD_8+$
- Niska ekspresja cząstki  $CD_3$  na limfocytach z płuc

## Przebieg sarkoidozy

- Trudny do przewidzenia
- Remisje 50-70% całkowite lub częściowe
- Przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy
- Nie ma klinicznych objawów charakterystycznych
- W postaci ostrej ostrej: gorączka, bóle stawów, rumień guzowaty, powiększenie węzłów chłonnych wnek płucnych (zespół Löfgrena)
- Rzadko zmiany osłuchowe pomimo dużych zmian radiologicznych



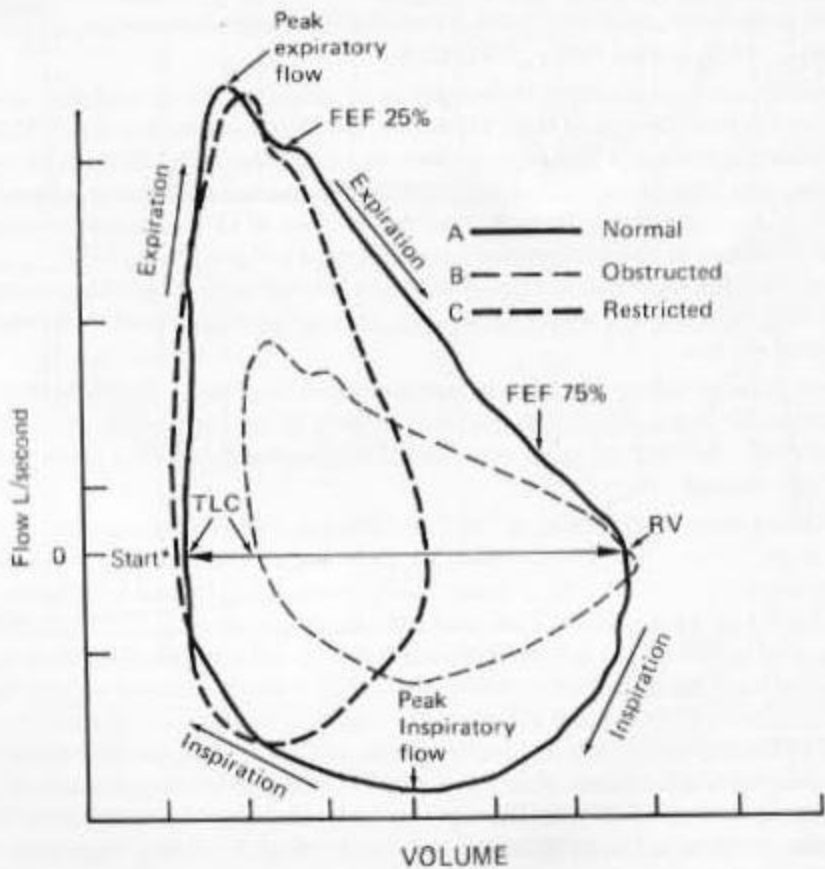
## *Zespół Goodpasture'a*

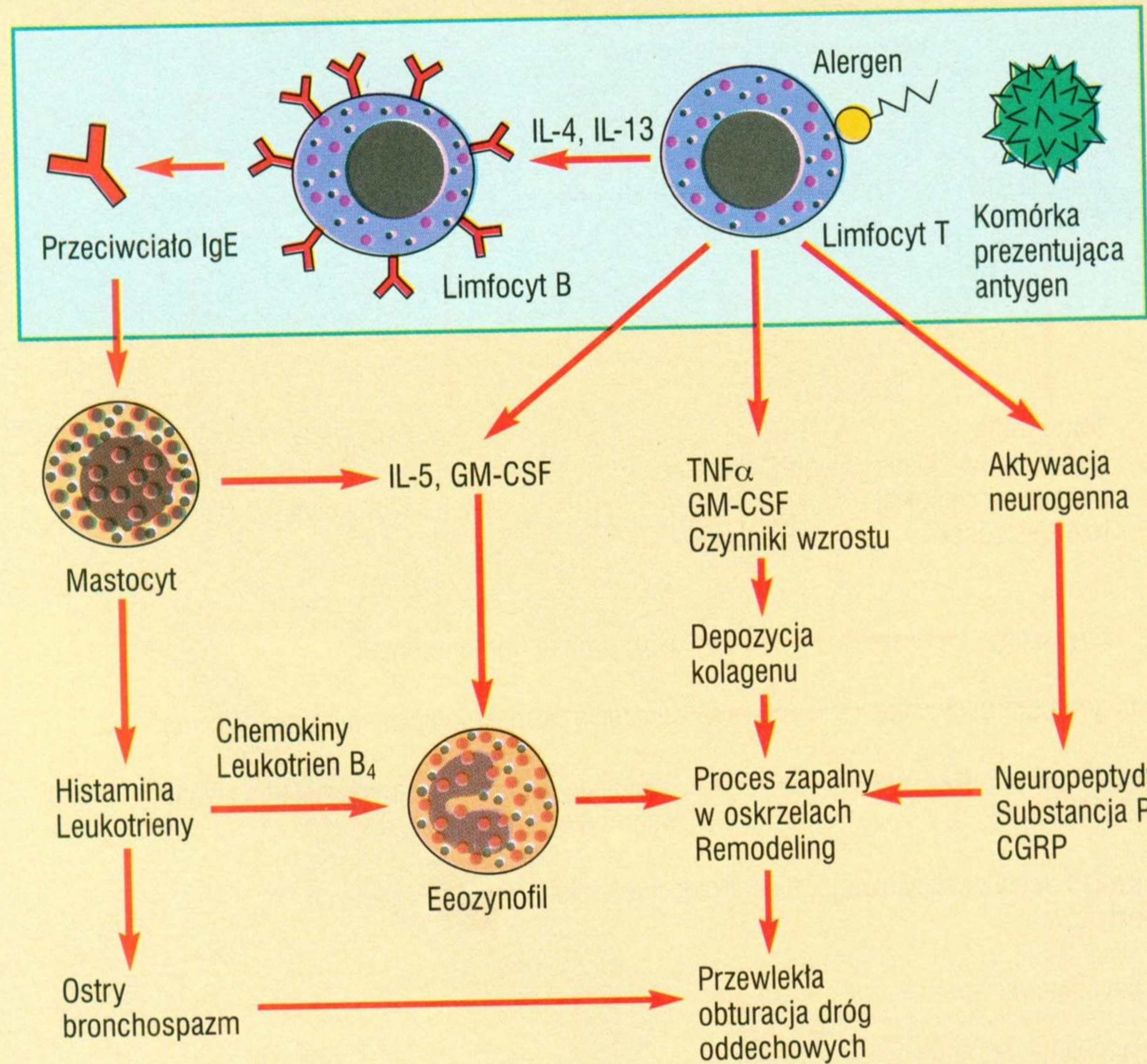
- *Rzlane krwawienie do pęcherzyków płucnych*
- *Zapalenie kłębuszków nerkowych*

**Table 15-5. TYPES OF ASTHMA**

<b>TYPES OF ASTHMA</b>	<b>PRECIPITATING FACTORS*</b>	<b>MECHANISM OR IMMUNOLOGIC REACTION</b>
<b><i>Extrinsic</i></b>		
Atopic (allergic)	Specific allergens	Type I (IgE) immune reaction
Occupational	Chemical challenge	Type I immune reactions
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	Antigen (spores) challenge	Type I and III immune reactions
<b><i>Intrinsic</i></b>		
Nonreaginic	Respiratory tract infection	Unknown; hyper-reactive airways
Pharmacologic (e.g., aspirin-sensitive)	Aspirin	Decreased prostaglandins, increased leukotrienes

\* All types may be precipitated by cold, stress, exercise. All have hyper-reactive airways.





Współczesne poglądy na interakcje między komórkami, rolę komórek zapalnych i immunopatogenezę astmy. Limfocyty T wydzielają cytokiny (np. IL-4, IL-13), które indukują syntezę IgE przez limfocyty B. IgE i antygen krzyżowo wiążą się receptorem o wysokim powinowactwie dla IgE na mastocytach, co prowadzi do syntezy mediatorów. Limfocyty T i mastocyty wydzielają również cytokiny aktywujące eozynofile, w wyniku czego rozwija się proces zapalny w oskrzelach, oraz czynniki wzrostu pobudzające odkładanie się kolagenu. Proces ten prowadzi do rozwoju zapalenia i remodelingu, które są przyczynami obturacji oskrzeli.

CGRP – calcitonin gene-related peptide – peptyd związany z genem kalcytoniny

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów i makrofagów

TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów